

B J D10

①

Int. Cl. 2.

C 07 D 213/60

② BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 213/24

A 61 K 31/44

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 27 16 125 A 1

③

Offenlegungsschrift 27 16 125

④

Aktenzeichen.

P 27 16 125.7

⑤

Anmeldetag:

12. 4. 77

⑥

Offenlegungstag:

27. 10. 77

⑦

Unionspriorität:

⑧ ⑨ ⑩

12. 4. 76 Japan 41443-76

⑪

Bezeichnung:

3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylpyridinverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

—

⑫

Anmelder:

Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Osaka (Japan)

⑬

Vertreter

Grünecker, A., Dipl.-Ing.; Kinkeldey, H., Dr.-Ing.;
Stockmair, W., Dr.-Ing. Ae.E.; Schumann, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.;
Jakob, P., Dipl.-Ing.; Bezold, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte,
8000 München

⑭

Erfinder:

Kobayakawa, Toshihiro, Nishinomiya, Hyogo; Tsuda, Yoshiaki, Fukuoka;
Yasuda, Hiroshi, Nakatsu, Oita (Japan)

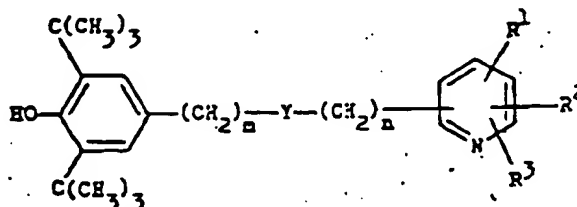
ORIGINAL INSPECTED

- 18 -

2716125

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylpyridin-Verbindung der Formel

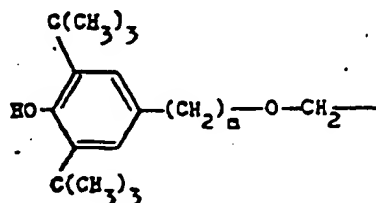


oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze,
in der

Y -O-, -S- oder N(R⁴)- bedeutet (worin R⁴ für ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe steht),

jeder der Substituenten R¹ und R² ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxymethylgruppe oder eine Gruppe der Formel



bedeutet,

m 0 oder 1 bedeutet und

n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Y -O- oder -N(R⁴)- bedeutet, worin R⁴ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung besitzt.

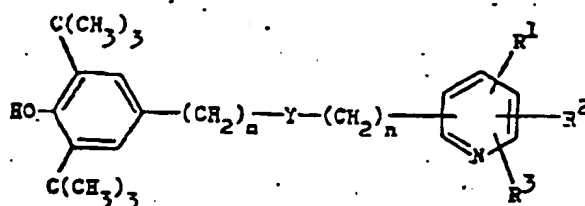
709843/0861

ORIGINAL INSPECTED

- 16 -

2716125

3. 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridin.
4. N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)-N-methyl-2-(2-pyridyl)-äthylamin.
5. 2-[2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-äthyl]-pyridin.
6. 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-pyridin.
7. 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylaminomethyl)-pyridin.
8. Verfahren zur Herstellung von 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylpyridin-Verbindungen der Formel

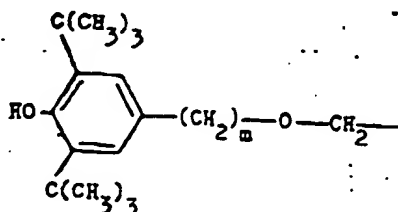


in der

Y -O-, -S- oder -N(R⁴)- bedeutet (worin R⁴ für ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe steht),

jeder der Substituenten R¹ und R² ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxymethylgruppe oder eine Gruppe der Formel



709843/0861

- 17 -
3

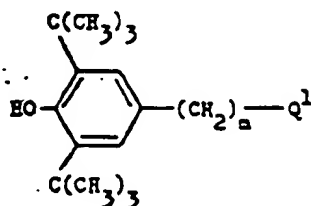
2716125

bedeutet,

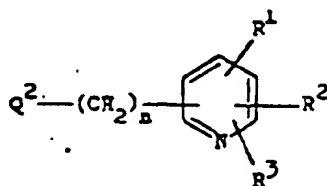
m 0 oder 1 bedeutet und

n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, in der

einer der Substituenten Q¹ und Q² ein Halogenatom oder eine reaktive Gruppe bedeutet und der andere eine Gruppe der Formel -Y-M bedeutet (worin Y die oben gegebene Bedeutung besitzt und M ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetall bedeutet) und die anderen Symbole die oben gegebenen Definitionen besitzen.

9. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 7 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren, inerten Träger oder Verdünnungsmittel enthält, wobei die Verbindung in einer Menge vorhanden ist, die für die Behandlung ischämischer Gefäßkrankheiten bei Lebewesen wirksam ist.

709843/0861

PATENTANWALTE

2716125

4

A. GRÜNECKER

H. KINKELDEY

W. STOCKMAIR

K. SCHUMANN

P. H. JAKOB

G. BEZOLD

8 MÜNCHEN 22
MAXIMILIANSTRASSE 43

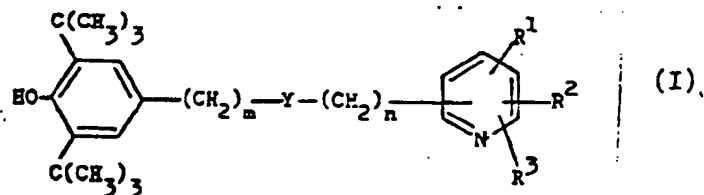
12. April 1977

P 11 529

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

No. 35, Hirano-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka,
Japan**3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylpyridinverbindungen, Ver-
fahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische
Zubereitungen**

Die Erfindung betrifft neue und therapeutisch
wertvolle 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylpyridinverbindun-
gen der Formel



und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze,
in der

Y -O-, -S- oder -N(R⁴)- bedeutet [worin R⁴ für
ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlen-
stoffatomen (z.B. Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl) oder

709843/0861

TELEFON (089) 922863

TELEK 08-92380

TELEGRAMME MONAPAT

TELEKOMMERZ

2716125

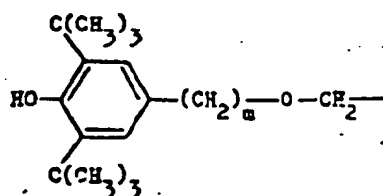
- 2 -

5

eine Aralkylgruppe (z.B. Benzyl, Methoxybenzyl oder Phen-
äthyl) steht],

Jeder der Substituenten R^1 und R^2 ein Wasserstoff-
atom, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen (z.B. Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl)
bedeutet,

R^3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxymethylgruppe
oder einer Gruppe der Formel



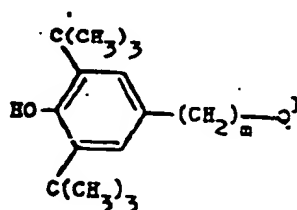
bedeutet,

m 0 oder 1 bedeutet und

n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche,
worin Y -O- oder -N(R^4)- bedeutet (worin R^4 die zuvor gege-
bene Bedeutung besitzt).

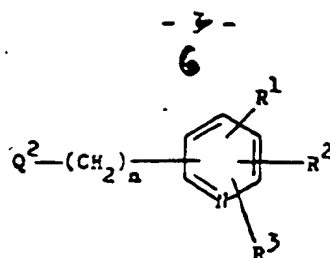
Die Verbindungen der Formel (I) können durch Um-
setzung einer Verbindung der Formel



(II)

mit einer Verbindung der Formel

709843/0861



2716125

in der einer der Substituenten Q^1 und Q^2 ein Halogenatom (z.B. Cl oder Br) oder eine reaktive Gruppe (z.B. Methylsulfonyloxy oder p-Tolylsulfonyloxy) bedeutet und der andere eine Gruppe $-Y-M$ bedeutet (in der Y die zuvor gegebene Bedeutung besitzt und M für ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetall steht) und die anderen Symbole die oben gegebenen Bedeutungen besitzen, hergestellt werden.

Die Umsetzung wird normalerweise in einen inerten Lösungsmittel, wie Benzol, Hexan, Aceton oder Dimethylformamid, bei einer Temperatur von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels während 1 Stunde bis zu mehreren Stunden durchgeführt.

Die Umsetzung wird bevorzugt in Anwesenheit einer Base, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethylat, Natriumäthylat, Natriumhydrid oder Triäthylamin durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (I) können in an sich bekannter Weise in die entsprechenden Säureadditionssalze mit verschiedenen anorganischen oder organischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure und Citronensäure, überführt werden.

Beispiele von erfindungsgemäßen neuen 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylpyridinverbindungen sind die folgenden:

709843/0861

2716125

- (1) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridin, Fp. 108 bis 109°C;
- (2) 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylthio)-pyridin, Fp. 100 bis 101°C;
- (3) N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)-N-methyl-2-(2-pyridyl)-äthylamin, Fp. 93 bis 94°C; das entsprechende Dihydrochlorid schmilzt bei 179 bis 181°C;
- (4) 2-[2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-äthyl]-pyridin, Fp. 85 bis 86°C;
- (5) 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-pyridin, Fp. 216 bis 218°C (Zers.);
- (6) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylaminomethyl)-pyridin-dihydrochlorid, Fp. 236 bis 238°C (Zers.);
- (7) N-(4-Methoxybenzyl)-2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylamino)-pyridin-hydrochlorid, Fp. 103 bis 104°C;
- (8) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylamino)-pyridin-hydrochlorid, Fp. 207 bis 208°C;
- (9) 2,6-bis-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridin, Fp. 124 bis 126°C;
- (10) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylthiomethyl)-pyridin, Fp. 137 bis 138°C;
- (11) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenoxymethyl)-pyridin, Fp. 128 bis 130°C;
- (12) 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyanilinomethyl)-pyridin Fp. 123 bis 125°C;
- (13) 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-pyridin, Fp. 181 bis 182°C;
- (14) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-pyridin, Fp. 200 bis 201°C;
- (15) 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-6-methylpyridin, Fp. 80 bis 82°C;
- (16) 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridin, Fp. 137 bis 138°C;
- (17) 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-6-hydroxymethylpyridin, Fp. 106 bis 108°C;

709843/0861

- 5 -

2716125

- (18) 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyanilinomethyl)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methylpyridin-hydrochlorid, Fp. 237 bis 238°C;
- (19) 5-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methylpyridin;
- (20) 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylaminomethyl)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methylpyridin;
- (21) 2-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-propyl]-pyridin;
- (22) 4-[3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-propyl]-pyridin;
- (23) 4-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridin;
- (24) 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylthiomethyl)-pyridin;
- (25) 2,5-bis-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridin.

Die Verbindungen der Formel(I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze besitzen antiarteriosklerotische, antihyperlipidämische, cerebralfäßweiternde und antithrombotische Aktivitäten und sind somit nützliche Arzneimittel für die Behandlung ischämischer Gefäßkrankheiten bei Lebewesen, wie Atherosklerose, Herzinfarkt, Angina pectoris, cerebrale Infarktbildung, cerebrale Blutungen, Niereninfarkt, intermittierendes Hinken, vorübergehende Gehirnschäden oder Thrombose, was z.B. aus den folgenden Versuchsergebnissen hervorgeht.

(1) Prophylaktische Wirkung der Versuchs-Arteriosklerose

Die prophylaktische Wirkung bei der Versuchs-Arteriosklerose wird entsprechend dem modifizierten Verfahren von P.Constantinides, beschrieben in "Experimental Atherosclerosis", Seiten 49 bis 56 (Elsevier Publishing Company, 1965), bestimmt.

709843/0861

- 6 -
9

2716125

Einer Gruppe von fünf männlichen Sprague-Dawley-Ratten verabreicht man 400 000 I.E./kg Körpergewicht/Tag Vitamin D₂ über ein Magenrohr an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Die so induzierten Arterienläsionen werden makroskopisch auf einer Skala von 0 bis 4 folgendermaßen bewertet.

Skala	Grad der Arteriosklerose
0	es werden keine Läsionen beobachtet
1	die Fläche der geringen Läsionen liegt unter 1/2
2	die Fläche der geringen Läsionen liegt über 1/2 oder die Fläche der mäßigen Läsionen liegt unter 1/2
3	die Fläche der mäßigen Läsionen liegt über 1/2 oder die Fläche der starken Läsionen liegt unter 1/2
4	die Fläche der starken Läsionen liegt über 1/2

Der Prozentgehalt an Verbesserung, der mit der Testverbindung erhalten wird, wird aus den mittleren Werten der Ergebnisse berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I Grad der Arteriosklerose				
Verbindung(mg/kg)	Dosis	Grad der Arteriosklerose		
		Kontroll-Gruppe	Behandelte Gruppe	% Verbesserung
(1)	10	1,7	0,3	82
(4)	10	3,7	2,5	33
(5)	10	0,8	0,1	87
(6)	50	3,3	2,6	21

Die Verbindungen (1), (4), (5) und (6) sind die zuvor erwähnten entsprechenden Verbindungen.

(2) Antihyperlipidämische Wirkung

(1) Triton-Hyperlipidämie bei männlichen Mäusen

Unmittelbar nach der intraperitonealen Verabreichung der Testverbindung an eine Gruppe von zehn dd-Stämmen männlicher Mäuse mit einem Gewicht von 20 bis 25 g werden

709843/0861

- 2 -

2716125

10

300 mg/kg Triton WR-1339 intravenös verabreicht. 18 h nach der Triton-Verabreichung wird der Serum-Cholesteringehalt entsprechend einem Standardverfahren unter Verwendung einer Autoanalysiervorrichtung (Technicon Inc.) bestimmt und mit der einer Kontrollgruppe verglichen, die auf gleiche Weise behandelt wurde. Dann wird der Prozentgehalt an Erniedrigung des Serum-Cholesteringehalts berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II Prozentgehalt Erniedrigung des Serum-Cholesteringehalts

Verbindung	Dosis (mg/kg)	% Erniedrigung (%)
(1)	100	17

Die Verbindung (1) ist die oben erwähnte Verbindung (1).

(11) Männliche Ratten mit normalem Serumlipid

Einer Gruppe von sechs männlichen Ratten vom Wistar-Stamm mit einem Gewicht von 180 bis 230 g wird die Testverbindung oral über ein Magenrohr an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die Serum-Cholesterin- und -Triglycerid-Gehalte werden entsprechend eines Standardverfahren unter Verwendung einer Autoanalysiervorrichtung (Technicon Inc.) gemessen. Die Gehalte bei der Kontrollgruppe werden als 100% angenommen und der Prozentgehalt Erniedrigung der Gehalte bei der Testgruppe wird berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle III zusammengefaßt.

Tabelle III Prozentgehalt Erniedrigung der Gehalte an Serum-Cholesterin und Triglycerid

Verbindung	Dosis(mg/kg)	% Erniedrigung (%)	
		Cholesterin	Triglycerid
(1)	100	6	30
(3)	100	1	26
(5)	100	22	16
(6)	100	17	61

Die Verbindungen (1), (3), (5) und (6) sind die oben erwähnten entsprechenden Verbindungen.

709843/0861

- e -

2716125

(3) Einfluß auf die erhöhte Gehirndurchblutung

Die örtliche Gehirndurchblutung wird entsprechend dem Wärme-Clearance-Verfahren, das in "Brain and Nerve", Band 20, Seiten 709 bis 713 (1968), beschrieben wird, bestimmt.

Unter künstlicher Beatmung werden Kaninchen durch intravenöse Verabreichung von 10 mg/kg Gallamin immobilisiert. Der Kopf der Kaninchen wird in ein stereotaxisches Instrument gegeben. Für die Messung der regionalen Gehirndurchblutung wird ein Element mit doppelten Nadeln (Shin-ei Co., Ltd., AWN-501) in einem 90° Winkel in die retikuläre Formation mit den Koordinaten eingesetzt: 7 mm hinten, 3 mm von der Mittellinie, links oder rechts, -2 mm von der Grundlinie, entsprechend Kartenangaben von Sawyer, beschrieben in "Journal of Comparative Neurology", Band 110, Seite 801ff (1954). Die regionale Gehirndurchblutung wird gemessen und unter Verwendung eines Blutströmungsmeters (Shin-ei Co., Ltd., CTB-202) und eines Polygraphen (Nihon Kohden Kogyo Co., Ltd., RM-150) aufgezeichnet.

Die Testverbindung wird in destilliertem Wasser gelöst und in die linke Oberschenkelvene des Kaninchens in einem Volumen von 0,5 ml/kg injiziert.

Als Index der cerebralen Durchblutungszunahme wird $\sqrt{\Delta \mu V \times T}$, worin $\Delta \mu V$ die maximale Änderung der Wärme-clearance und T (sec) die Dauer der Einwirkung bei einem Gehalt von $1/2 \times \Delta \mu V$ bedeuten, berechnet. Das Wirkungsverhältnis vorder Testverbindung wird graphisch unter Verwendung von Papaverin-hydrochlorid als Standardverbindung dargestellt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

709843/0861

ORIGINAL INSPECTED

- 9 -
42

2716125

Tabelle IV Steigerung der Gehirndurchblutung

<u>Verbindung</u>	<u>Potenzverhältnis</u>
Papaverin HCl	1
(3)	2
(6)	6

Die Verbindungen (3) und (6) sind die entsprechenden, oben erwähnten Verbindungen.

(4) Einfluß auf die durch Collagen induzierte Plättchen-Aggregation

Einer Gruppe von fünf männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die 300 bis 350 g wiegen, verabreicht man oral 0,5 ml/100 g Körpergewicht einer Suspension der Testverbindung in einem Träger (Wasser, das 0,5% Methylcellulose enthält) während 5 Tagen.

Eine Stunde nach der letzten Verabreichung werden die Ratten unter Anästhesie mit Äther am Abdomen operiert. Aus der Abdomenaorta werden citratbehandelte Blutplättchen mit einer Injektionsvorrichtung, die mit Silikon behandelt wurde, entnommen. Die Proben werden 3 min bei 1700 U/min zentrifugiert. Zu 1,0 ml so erhaltenem, plättchenreichem Plasma gibt man 0,01 ml (0,01 mg/ml) Collagen-Suspension und 0,004 ml einer 0,25 M Calciumchloridlösung.

Die Intensität der collageninduzierten Aggregation wird unter Verwendung eines Plättchenaggregationsmeters entsprechend dem Verfahren von G.V.R. Born, das in "Journal of Physiology", Band 162, Seiten 67P-68P (1962), beschrieben ist, bestimmt. Die Intensität wird als Zeit angegeben, die erforderlich ist, bis die Aggregation nach Zugabe von Collagen beginnt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle V zusammengefaßt.

709843/0861

2716125

- 10 -
13Tabelle V Einfluß auf die collageninduzierte Plättchen-Aggregation

<u>Verbindung</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Verzögerungszeit (min)</u>
(5)	100	$2,60 \pm 0,50^+$
Vergleich	-	$1,39 \pm 0,09$

Die Verbindung (5) ist die oben erwähnte Verbindung. Signifikante Unterschiede aus dem Vergleich werden folgendermaßen ausgedrückt: $^+p < 0,05$.

Aufgrund der verschiedenen Tests einschließlich der oben erwähnten können die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze sicher bei der Behandlung ischämischer Gefäßkrankheiten bei Lebewesen verwendet werden, entweder allein oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zusammen mit einem geeigneten und üblichen Träger, wie einem Bindemittel (z.B. Sirup, Gummiarabikum, Gelatine, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), einem Verdünnungsmittel (z.B. Lactose, Saccharose, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), einem Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglykol oder Siliciumdioxid), einem Desintegrationsmittel (z.B. Kartoffelstärke) oder einem Benetzungsmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat), ohne daß den Patienten Nachteile entstehen. Die pharmazeutischen Zubereitungen können in irgendwelchen geeigneten Dosen vorliegen, wie z.B. als Pulver, Granulate, Tabletten oder Kapseln für die orale Verabreichung.

Im folgenden werden einige Beispiele für Zubereitungen gegeben.

Zubereitungsbeispiel (a)

100 mg-Tabletten werden aus der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

709843/0861

- 14 -
44

2716125

Erfindungsgemäße Verbindung	100 mg
Lactose	50
Stärke	23
Methylcellulose	1
Talk	5
Magnesiumstearat	1
	<hr/>
	180 mg

Die Tabletten können in an sich bekannter Weise mit
- Zucker beschichtet werden.

Zubereitungsbeispiel (b)

100 mg Kapseln werden aus der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Erfindungsgemäße Verbindung	100 mg
Lactose	30
Stärke	18
Methylcellulose	1
Magnesiumstearat	1
	<hr/>
	150 mg

Zubereitungsbeispiel (c)

50% Pulver werden aus der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Erfindungsgemäße Verbindung	50%
Lactose	49%
Methylcellulose	1%
	<hr/>
	100%

Die tägliche Dosis für erwachsene Menschen, die ischämische Gefäßkrankheiten haben, liegt normalerweise im Bereich von etwa 100 mg bis etwa 2000 mg bei der oralen Verabreichung, als Einzeldosis oder als mehrfache Dosiseinheiten, sie kann jedoch variieren, abhängig von dem Alter, dem Körpergewicht

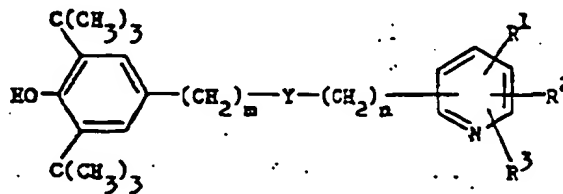
709843/0861

- 12 -
15

2716125

und/oder der Stärke des zu behandelnden Zustands wie auch von dem Ansprechen auf die Medikamentverabreichung.

Die Erfindung betrifft somit 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylpyridin-Verbindungen, die als Arzneimittel für die Behandlung ischämischer Gefäßkrankheiten bei Lebewesen und insbesondere Säugetieren geeignet sind und die die Formel

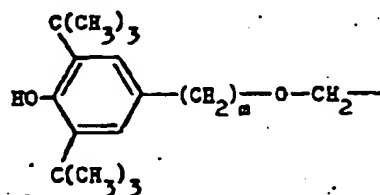


besitzen, in der

Y -O-, -S- oder -N(R⁴)- bedeutet (worin R⁴ für ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe steht),

jeder der Substituenten R¹ und R² ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R³ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxymethylgruppe oder eine Gruppe der Formel



bedeutet,

m 0 oder 1 bedeutet und

n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet,

und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

709843/0861

- 17 -

2716125

16

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Zu einem Gemisch, das erhalten wird, indem man 2 g einer 50%igen Dispersion aus Natriumhydrid in Mineralöl zu 50 ml getrocknetem Benzol gibt, gibt man tropfenweise eine Lösung aus 4,4 g 3-Hydroxymethylpyridin in 50 ml Benzol unter Rühren hinzu. Das gesamte Gemisch wird 1 h bei 70 bis 80°C gerührt und dann abgekühlt. Zu dem entstehenden Gemisch gibt man tropfenweise eine Lösung aus 10 g 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylbromid in 100 ml Benzol unter Kühlen. Das Gemisch wird 1 h am Rückfluß erhitzt und dann wird Wasser zugegeben. Die so abgetrennte organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus wäbrigem Äthanol umkristallisiert; man erhält 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridin, Fp. 108 bis 109°C.

Beispiel 2

Ein Gemisch aus 10 g 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylbromid und 2,5 g 2-Mercaptopyridin in 150 ml Aceton wird 3 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach der Abdestillation des Acetons wird ein Öl erhalten, das mit Hexan gewaschen wird. Wäßriges Äthanol wird zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; man erhält 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylthio)-pyridin, Fp. 100 bis 101°C.

Beispiel 3

Zu einer Lösung aus 5,0 g N-Methyl-2-(2-pyridyl)-Äthylamin in 50 ml wasserfreiem Aceton gibt man 6,0 g wasserfreies Kaliumcarbonat. Zu dem Gemisch gibt man 100 ml Acetonlösung, die 10 g 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylbromid enthält, bei Zimmertemperatur hinzu. Das gesamte Gemisch wird

709843/0861

- W -

2716125

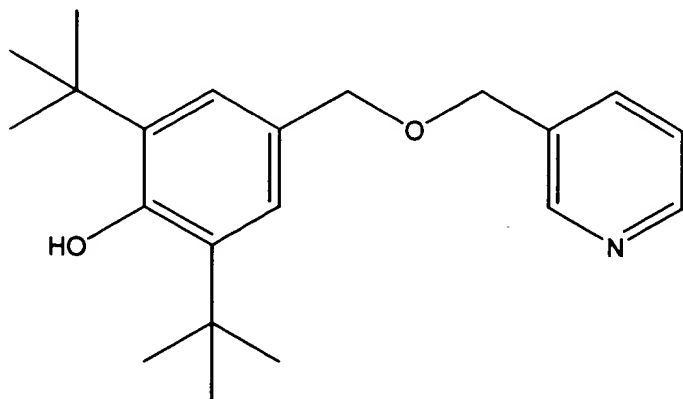


30 min bei Zimmertemperatur gerührt. Nach der Umsetzung wird das Gemisch konzentriert und Wasser wird zugefügt. Das entstehende Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird aus Isopropylalkohol kristallisiert; man erhält N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)-N-methyl-2-(2-pyridyl)-äthylamin in Form farbloser, sandartiger Kristalle, Fp. 93 bis 94°C. 3,4 g Kristalle werden mit Chlorwasserstoffsäure in Äthanol behandelt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert; man erhält N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)-N-methyl-2-(2-pyridyl)-äthylamin-dihydrochlorid in Form farbloser, sandartiger Kristalle, Fp. 179 bis 181°C.

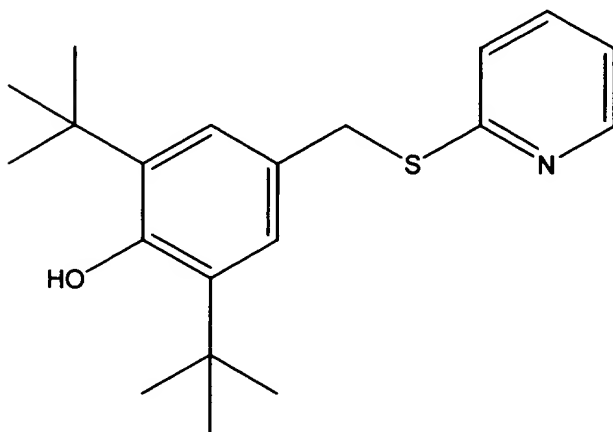
709843/0861

From DT 27 16 125 A1

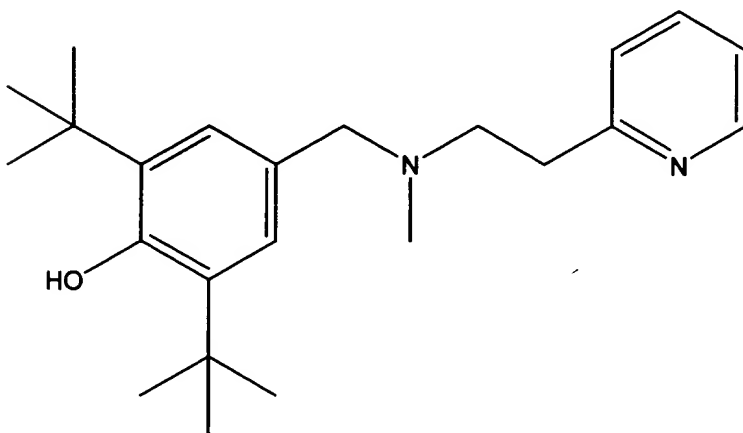
3-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridine



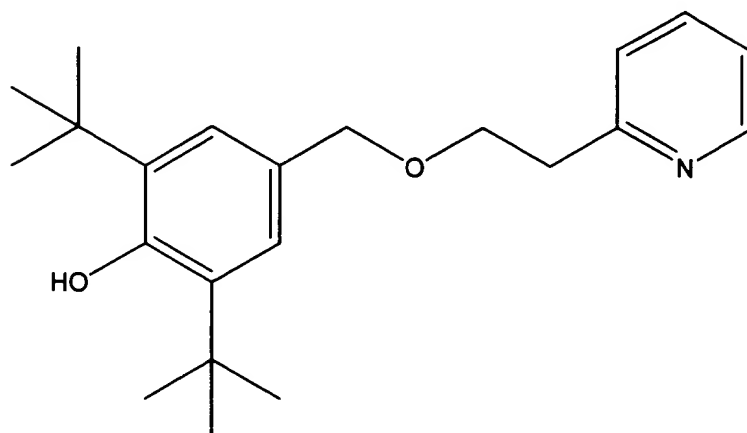
2-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzylthio)-pyridine



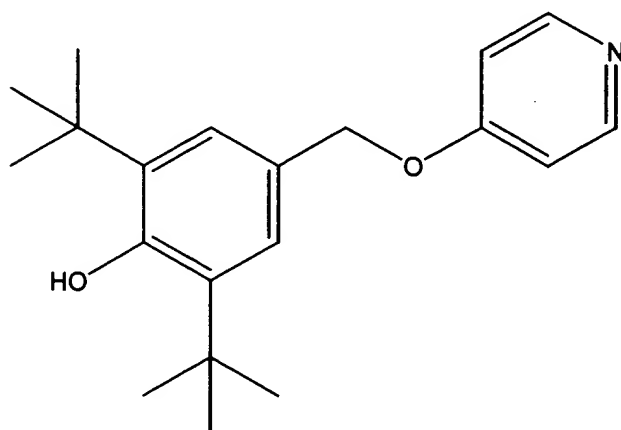
N-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzyl)-N-methyl-2-(2-pyridyl)-ethylamine



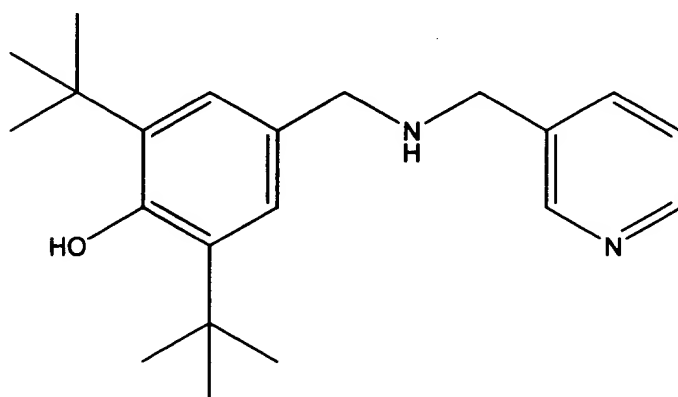
2-[2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-ethyl]-pyridine



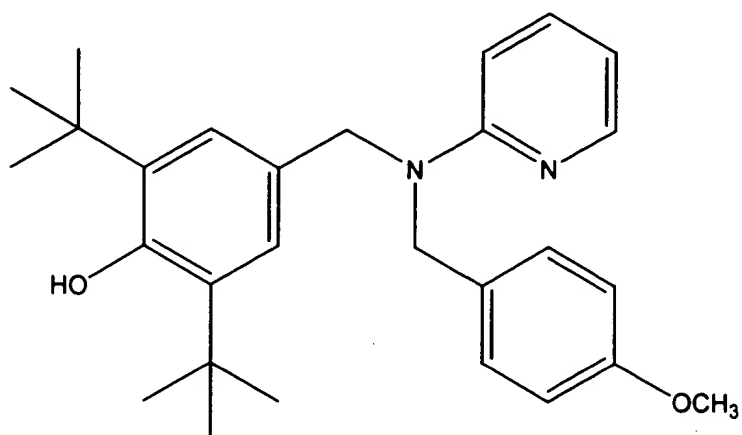
4-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-pyridine



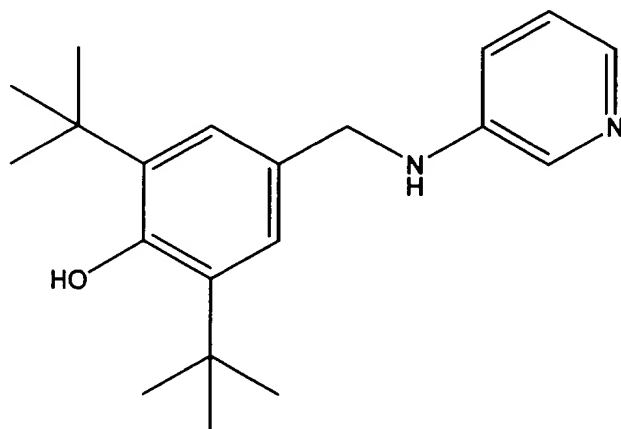
3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzylaminomethyl)-pyridine 2HCl



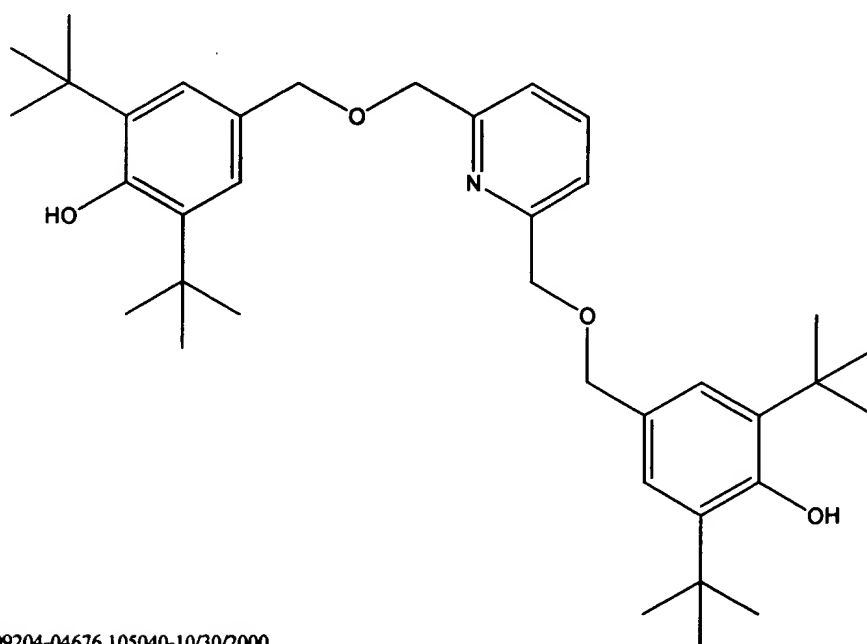
N-(4-methoxybenzyl)-2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzylamino)-pyridine hydrochloride



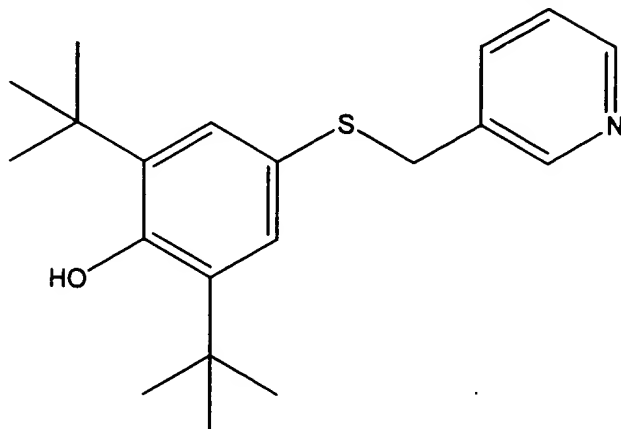
3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzylamino)-pyridine



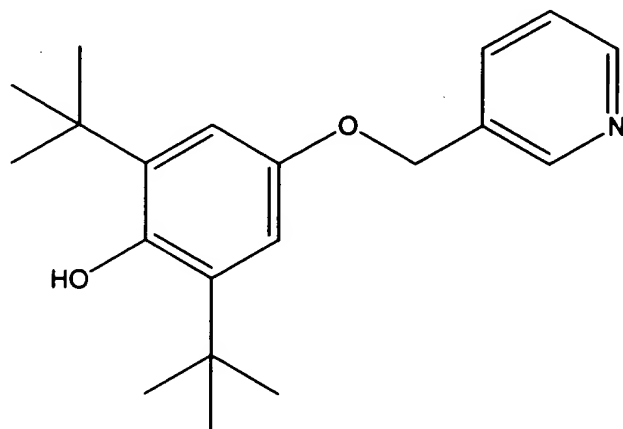
2,6-bis-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridine



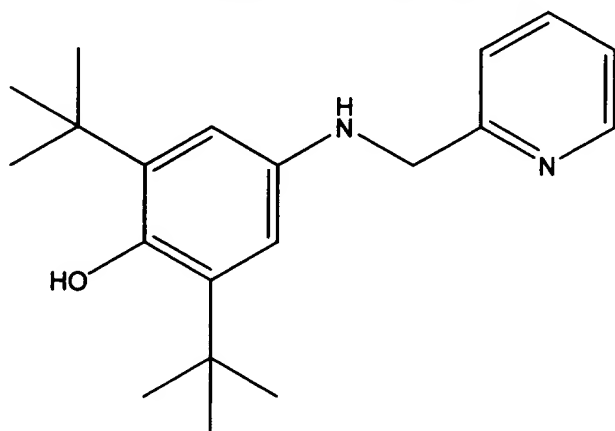
3-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphenylthiomethyl)-pyridine



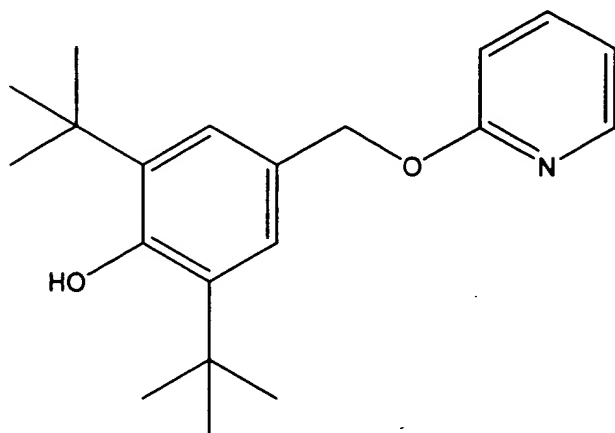
3-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphenoxy-methyl)-pyridine



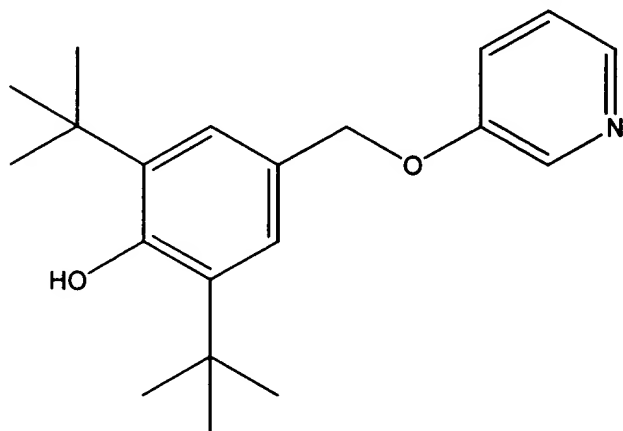
2-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyanilinomethyl)-pyridine



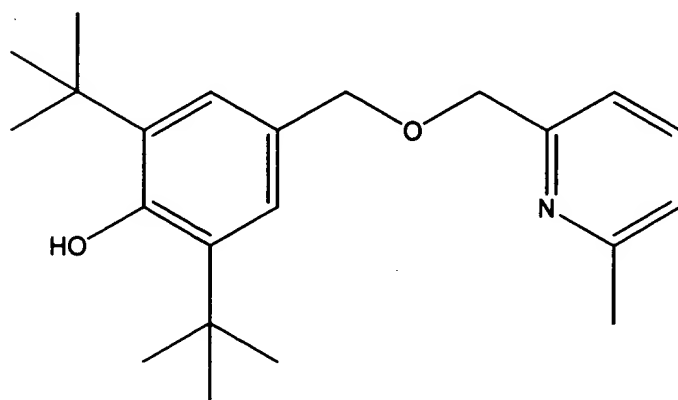
2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-pyridine



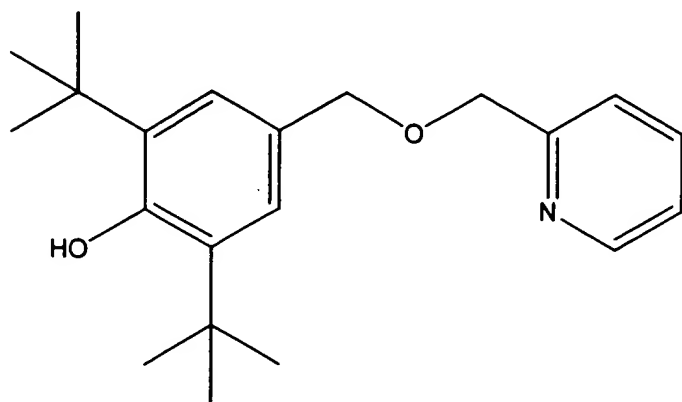
3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-pyridine



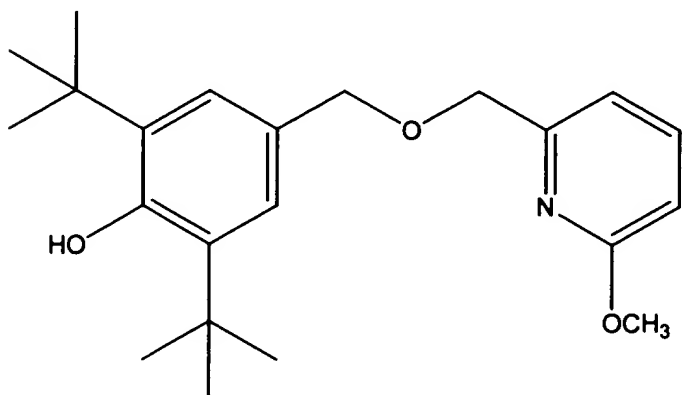
2-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-6-methylpyridine



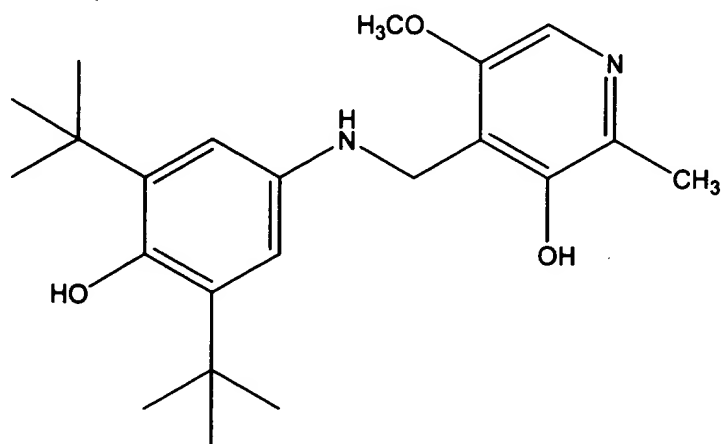
2-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridine



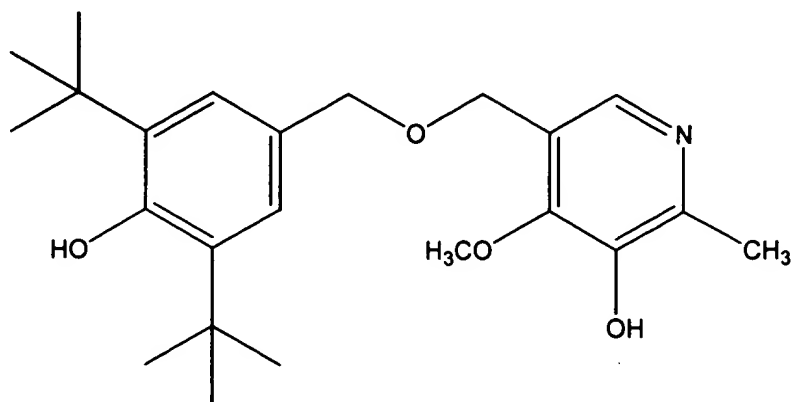
2-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-6-hydroxymethylpyridine



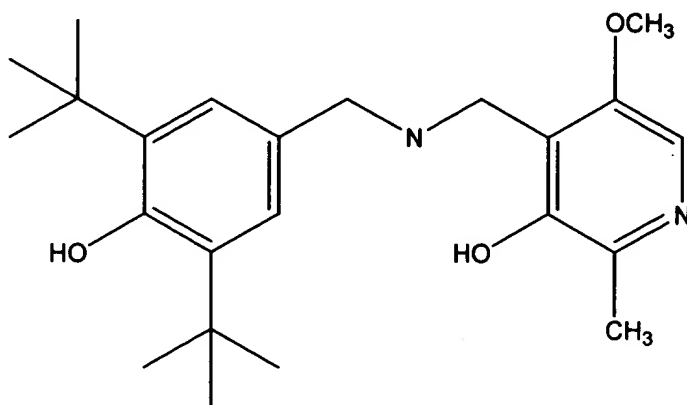
4-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyanilinomethyl)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methylpyridine hydrochloride



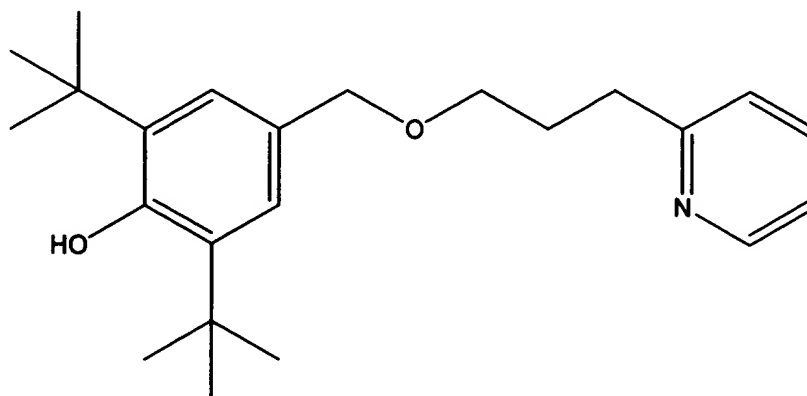
5-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methylpyridine



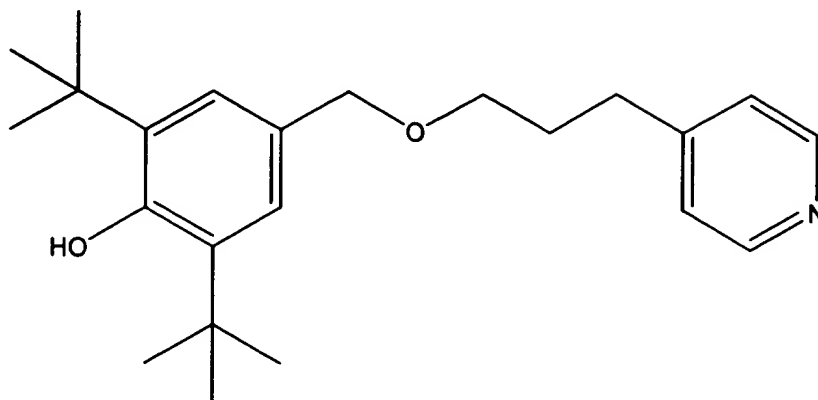
4-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzylaminomethyl)-3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methylpyridine



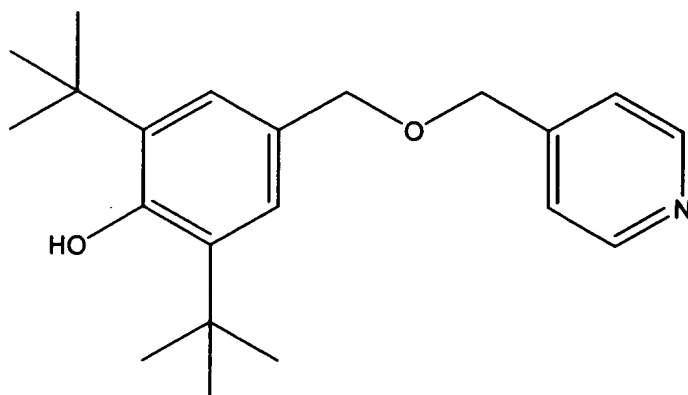
2-[3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-propyl]-pyridine



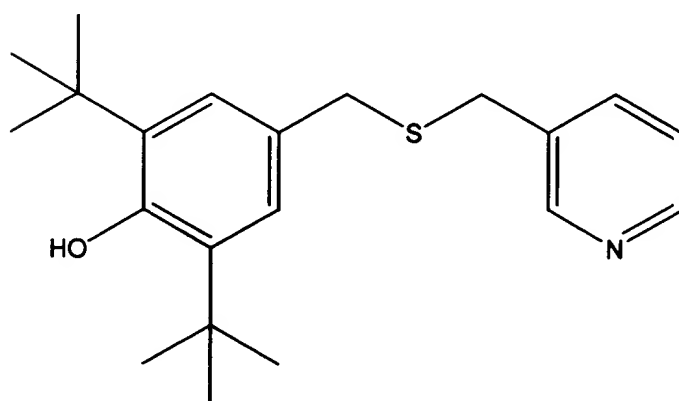
4-[3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxy)-propyl]-pyridine



4-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridine



3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzylthiomethyl)-pyridine



2,5-bis-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxybenzyloxymethyl)-pyridine

